

(f)

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-500103

(43) 公表日 平成8年(1996)1月9日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	FI
C 0 7 D 233/90		A 7019-4C	
A 6 1 K 31/415	ABN		
	ABU	9454-4C	
C 0 7 D 403/10		7602-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 56 頁)

(21) 出願番号 特願平6-505415
 (86) (22) 出願日 平成5年(1993)8月2日
 (85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)2月3日
 (86) 国際出願番号 PCT/US93/07103
 (87) 国際公開番号 WO94/03435
 (87) 国際公開日 平成6年(1994)2月17日
 (31) 優先権主張番号 07/926, 795
 (32) 優先日 1992年8月6日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CZ, F I, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK

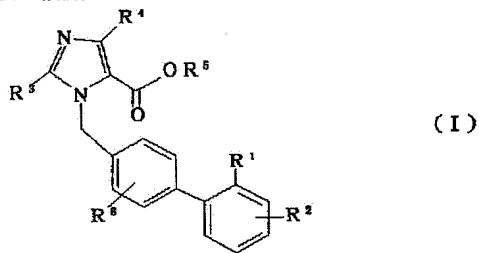
(71) 出願人 イー・アイ・デュボン・ドゥ・ヌムール・アンド・カンパニー
 アメリカ合衆国デラウェア州 19898, ウイルミントン, マーケットストリート1007
 (72) 発明者 アーデツキー, ロバート・ジヨン
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19350, ランデンバーグ, チェインバーズロックロード607
 (72) 発明者 エンシンガー, キヤロル・リー
 アメリカ合衆国デラウェア州 19711, ニューアーク, メアリーエツラドライブ19
 (74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アンジオテンシン▲I I ▼受容体拮抗薬としてのイミダゾールカルボン酸のプロドラッグ

(57) 【要約】

高血圧の治療に有用なAII拮抗薬である式I

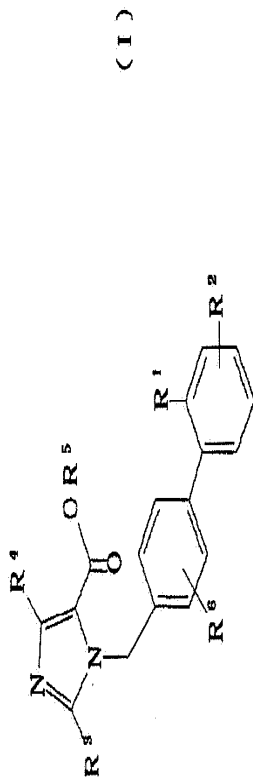


のイミダゾールカルボン酸のプロドラッグ、このような化合物を含有する医薬組成物、およびこのようなプロドラッグを使用して高血圧を治療する方法が開示される。

(2)

【特許請求の範囲】

1. 式 I



の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

上記式において、

R^1 は、 $-CO_2H$ または $\text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \text{---} R^{16}$ であり；

R^2 は、(a) H、

(b) C1-C5-アルキル

(c) C1-C5-アルコキシ

(d) ハロゲン (F、Cl)

(e) フェニルであり；

R^3 は、C1-C5-アルキル、C2-C5-アルケニル、C2-C5-アルキニルであり；

R^4 は、(a) H

(b) ハロゲン (Cl, Br, I)

(c) C1-C6-アルキル

(d) $C_v F_w$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) であり；

R^5 は、(a) C1-C5-アルキル

(b) C2-C5-アルケニル

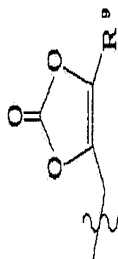
(c) $C_2 - C_5 - \text{アルキニル}$

(d) $-(CH_2)_p NR^{12} R^{13}$

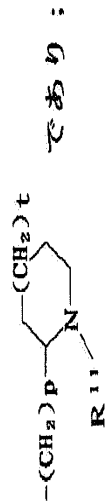
(e) $-(CH_2)_s CH(R^7 (CH_2)_s' O_2 CR^8$

(3)

(f)



(h)



R⁶ は、(a) H

(b) ハロゲン (F、Cl、Br、I)

(c) C1-C5-アルキル

(d) -OH

(e) C1-C5-アルコキシ

(f) -NO₂

(g) -NR¹² R¹³

(h) -NR¹² COR¹⁵

(i) -NR¹² CO₂ R¹⁵

(j) -S(O)_r R¹⁴ (式中、r は、0、1 または 2 である)

(h) -CO₂ R¹⁵

(i) -C_v F_w (式中、v = 1 ~ 3 でありそして w = 1 - (2v + 1) である)

(j) -OC_v F_w (式中、v = 1 ~ 3 でありそして w = 1 - (2v + 1) である)、ま

たは

(k) -CN であり ;

R⁷ は、H または C1-C4-アルキルであり ;

R⁸ は、(a) H

(b) C1-C5-アルコキシ

(c) 場合によっては

(i) C1-C5-アルコキシ

(ii) アリール〔アリアルは、場合によってはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-アルコキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r$ (C1-C5-アルキル)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ および $-\text{CvFw}$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群から選択された 1 個または 2 個の置換分により置換されている) もよいフェニルまたはナフチルである〕からなる群によって置換されている

R^9 は、(a) C1-C5-アルキル

(b) CvFw (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である)

(c) 場合によっては

(i) C1-C5-アルコキシ

(ii) フェニルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-アルコキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r$ (C1-C4-アルキル)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ および $-\text{CvFw}$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたフェニル

(iii) ベンジルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-アルコキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r$ (C1-C4-アルキル)、

$-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ および $-\text{CvFw}$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたベンジルからなる群により置換されている) もよい C1-C5-アルキルであり

R^{10} は、(a) フェニルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-アルコキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r$ (C1-C4-アルキル)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ および $-\text{CvFw}$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたフェニル、

(b) ベンジルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-アルコキ

シ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r$ (C1-C4-アルキル)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{12}$ R^{13} 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ および $-\text{C}_v\text{F}_w$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ であり、 $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたベンジルであり；

R^{11} は、H、C1-C5-アルキルまたはベンジルであり；

R^{12} および R^{13} は、独立して H、C1-C5-アルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^{14} は、 CF_3 、C1-C5-アルキルまたはフェニルであり；

R^{15} は、H、C1-C5-アルキルまたは $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ であり；

R^{16} は、H または $\text{CH}_2\text{O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_3$ であり；

p は、 $1 \sim 5$ であり；

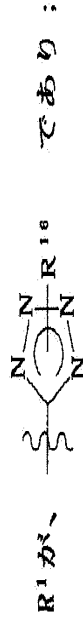
r は、 $0 \sim 2$ であり；

s および s' は、 $0 \sim 5$ であり；

t は O または 1 であり、但し、 R^4 が H、ハロゲン (Cl、Br、I) または CF_3 である場合は、 R^5 は $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}_2\text{CR}^8$ (式中、 R^8 は C1-C5-

アルキルである) であることはできない。

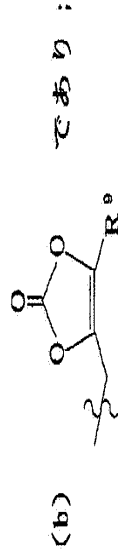
2.



R^2 が H であり；

R^3 が C1-C5-アルキルであり；

R^5 が $(a) - (\text{CH}_2)_s \text{CH}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_{s'} \text{O}_2\text{CR}^8$



R^6 が H であり；

R^7 が H であり ;

R^8 が (a) H

(b) C1-C5-アルコキシ

(c) 場合によっては、(i) C1-C5-アルコキシからなる群により置換されていて
もよい C1-C5-アルキルであり ;

R^9 が (a) C1-C5-アルキル

(b) 場合によっては、

(i) C1-C5-アルキル

(ii) フェニルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、アルキル、C1-C5-アル
コキシ、-OHからなる群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換され
たフェニル

(iii) ベンジルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C5-アルコキシ、-OH
からなる群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたベンジルか
らなる群により置換されていて

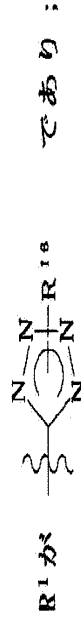
もよい C1-C5-アルキルであり ;

p が 1 であり ;

s が 1 であり ;

s' が 0 である請求項 1 記載の化合物。

3.



R^2 が H であり ;

R^3 が C1-C5-アルキルであり ;

R^5 が $-(CH_2)_s CH(R^7) (CH_2)_{s'} O_2 CR^8$ であり ;

R^7 が H であり ;

R^8 が (a) C1-C5-アルコキシ

(b) 場合によっては (i) C1-C5-アルコキシからなる群により置換されていて

もよいC1-C5-アルキルであり；

p が 1 であり；

s が 1 であり；

s' が 0 である請求項 1 記載の化合物である。

4. 化合物が 4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 トリメチルアセトキシメチルである請求項 1 記載の化合物。

5. 化合物が 4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸メトキシカルボニルオキシメチルである請求項 1 記載の化合物。

6. 化合物が 4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 t-ブトキシカルボニルオキシメチルである請求項 1 記載の化合物。

7. 化合物が 4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 1- (メトキシカルボニル) エチルである請求項 1 記載の化合物。

8. 医薬的に適当な担体および請求項 1 ～ 7 の何れかの項記載の化合物の治療的に有効な量からなる医薬組成物。

9. 請求項 1 ～ 7 の何れかの項記載の化合物の治療的に有効な量を動物に経口的に投与することからなる温血動物の高血圧を治療する方法。

10. 請求項 1 ～ 7 の何れかの項記載の化合物の治療的に有効な量を動物に経口的に投与することからなる温血動物のうっ血性心不全を治療する方法。

【発明の詳細な説明】**発明の名称**

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としてのイミダゾールカルボン酸のプロドラッグ

発明の分野

本発明は、アンジオテンシンII (AII) 遮断剤として有用な置換されたイミダゾール、さらにくわしくは高血圧またはうつ血性心不全を治療するのに有用なAII拮抗薬であるイミダゾールカルボン酸のプロドラッグに関するものである。

発明の背景

ホルモンアンジオテンシンII (AII) の作用を阻害しそしてアンジオテンシン誘発高血圧を軽減するのに有用である化合物は、多数の研究の主題を構成する。

1992年1月23日に公開されたPCT出願国際公開WO 92/00977は、アンジオテンシンII拮抗薬抗高血圧剤として有用である4-アルキルイミダゾール誘導体を開示している。

1988年1月20日に公開されたCariniおよびDunciaの欧州特許出願公開(EPA)0 25 3 310は、高血圧およびうつ血性心不全の治療に有用である一群のイミダゾールアンジオテンシンII拮抗薬を開示している。これらの化合物は、静脈内注射により投与した場合に活性である。これらの化合物のいくつかは、また経口的に活性である。これらの一般的開示は、イミダゾール環の5-位においてハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチルまたはシアノにより置換されたある4-アルキル-2-プロピル-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル)-メチル] イミダゾールを包含する。

1989年7月13日に公開されたCarini、DunciaおよびWongの国際出願公開WO 89/0 6233は、同じ級のイミダゾールアンジオテンシンII拮抗薬を開示しそしてまた、高血圧およびうつ血性心不全の治療に有用な追加的なイミダゾールアンジオテンシンII拮抗薬を開示している。追加的に開示された化合物の若干は、経口的に活性である。WO 89/06233の一般的開示は、本発明の化合物が具体的に開示されていないけれども本発明の化合物を包含する。

1991年1月10日に公開されたPCT出願国際公開WO 91/00277は、A II遮断剤として有用な置換されたイミダゾールを開示している。記載されている化合物は、高血圧およびうつ血性心不全の治療において活性である。

1991年1月10日に公開されたPCT出願国際公開WO 91/00281は、A II遮断剤として有用な縮合-環アリアル置換されたイミダゾールを記載している。記載されている化合物は、高血圧およびうつ血性心不全の治療において活性である。

1991年6月26日に公開された欧州特許出願公開O 434 249 A2は、高血圧の治療または予防に有用でありそして認識疾患および他の疾患、例えば腎不全、高アルドステロン症、心不全、うつ血性心不全、心筋梗塞後疾患、脳血管疾患、緑内障および細胞内恒常性の疾患の治療に有用であると思われるベンゾフラン誘導体を記載している。

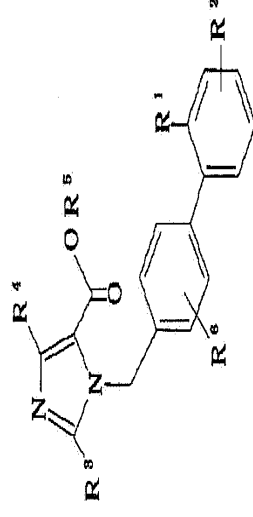
1991年4月12日に公開された欧州特許出願公開O_459 136 A1は、A II拮抗活性および抗高血圧活性を有するベンズイミダゾール誘導体を記載している。

イミダゾールカルボン酸 A II遮断剤のような化合物は、胃腸管内において貧弱な吸収を有す。このような化合物の生物学的利用能を

改善する一つの方法は、プロドラッグが腸内において吸収された後にある点において加水分解が起こり、その結果もとの化合物をその薬理学的活性を書することなしに遊離するように、生理学的条件下で相当する酸に加水分解されるプロドラッグを企図することからなる。

発明の要約


一実施施化においては、本発明は、式 I



(I)

により示される新規な5-イミダゾールカルボン酸エステルの級(クラス) またはその医薬的に許容し得る塩に関するものである。

上記式において、

R^1 は、 $-CO_2H$ または  であり；

R^2 は、(a) H、

(b) C1-C5-アルキル

(c) C1-C5-アルコキシ

(d) ハロゲン (F、Cl)

(e) フェニルであり；

R^3 は、C1-C5-アルキル、C2-C5-アルケニル、C2-C5-アルキニルであり；

R^4 は、(a) H

(b) ハロゲン (Cl, Br, I)

(c) C1-C6-アルキル

(d) $C_v F_w$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) であり

；

R^5 は、(a) C1-C5-アルキル

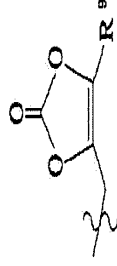
(b) C2-C5-アルケニル

(c) C2-C5-アルキニル

(d) $-(CH_2)_p NR^{12} R^{13}$

(e) $-(CH_2)_s CH(R^7)(CH_2)_t O_2 CR^8$

(f)



(g) $-(CH_2)_p CO_2 R^{10}$

ある) からなる群から選択された 1 個または 2 個の置換分により置換されていて
もよいフェニルまたはナフチルである) からなる群によって置換されていて
い C_1-C_5 -アルキルであり;

R^9 は、(a) $C1-C5$ -アルキル

(b) $C_v F_w$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である)

(c) 場合によっては

(i) $C1-C5$ -アルコキシ

(ii) フェニルまたはハロゲン (F, Cl, Br, I)、 $C1-C4$ -アルキル、 $C1-C4$ -
アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_r$ ($C1-C4$ -アルキル)、 $-OH$ 、 $-NR^{12,13}R^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ および $-C$
 $v F_w$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群から
選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたフェニル

(iii) ベンジルまたはハロゲン (F, Cl, Br, I)、 $C1-C4$ -アルキル、 $C1-C4$ -
アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_r$ ($C1-C4$ -アルキル)、 $-OH$ 、 $-NR^{12,13}R^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ および
 $-C_v F_w$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群か
ら選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたベンジル;

R^{10} は、(a) フェニルまたはハロゲン (F, Cl, Br, I)、 $C1-C4$ -アルキル、 $C1$
 $-C4$ -アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_r$ ($C1-C4$ -アルキル)、 $-OH$ 、 $-NR^{12,13}R^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ お
よび $-C_v F_w$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群
から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたフェニル、

(b) ベンジルまたはハロゲン (F, Cl, Br, I)、 $C1-C4$ -アルキル、 $C1-C4$ -ア
ルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_r$ ($C1-C4$ -アルキル)、 $-OH$ 、 $-NR^{12,13}R^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ および $-C_v F$
 w (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群から選
択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたベンジルであり;

R^{11} は、H、 $C1-C5$ -アルキルまたはベンジルであり;

R^{12} および R^{13} は、独立して H、 $C1-C5$ -アルキル、フェニルまたはベンジルであ
り;

R^{14} は、 CF_3 、 $C1-C5$ -アルキルまたはフェニルであり;

R^{15} は、H、 $C1-C5$ -アルキルまたは $NR^{12,13}R^{13}$ であり;

R^{16} は、H または $CH_2O_2CC(CH_3)_3$ であり；

p は、1～5 であり；

r は、0～2 であり；

s および s' は、0～5 であり；

t は 0 または 1 である。

第二の実施化においては、本発明は、医薬的に適当な担体および本発明の化合物の治療的に有効な量からなる医薬組成物に関するものである。

第三の実施化においては、本発明は、本発明の化合物の治療的に有効な量を動物に経口的に投与することからなる温血動物における高血圧を治療する方法に関するものである。

第四の実施化においては、本発明は、本発明の化合物の治療的に有効な量を動物に経口的に投与することからなる温血動物におけるうっ血性心不全を治療する方法に関するものである。

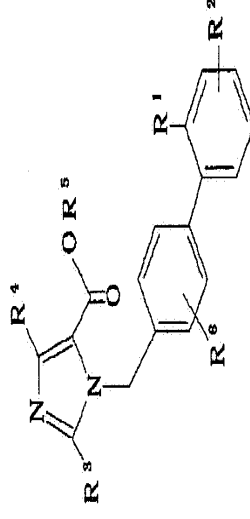
発明の詳細な説明

本発明の化合物は、試験された EPA 0 253 310 および WO 89/06233 に具体的に開示された化合物に比較して、抗高血圧剤として顕著な意外な優れた力価を示す。

さらに詳しくは、試験した本発明の化合物は、すべて、試験された EPA 0 253 310 および WO 89/06233 に具体的に開示された何れの化合物よりも等しいまたはより大なる経口的抗高血圧力価を有する。

本発明の化合物は、また、静脈内注射により投与した場合に、高度に活性な抗高血圧剤である。

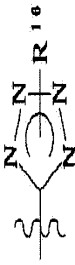
本発明の化合物は、一般式 I



(I)

を有する 5-イミダゾールカルボン酸エステルまたはその医薬的に許容し得る塩である。

上記式において、

R^1 は、 $-CO_2H$ または  であり；

R^2 は、(a) H、

(b) C1-C5-アルキル

(c) C1-C5-アルコキシ

(d) ハロゲン (F、Cl)

(e) フェニルであり；

R^3 は、C1-C5-アルキル、C2-C5-アルケニル、C2-C5-アルキニルであり；

R^4 は、(a) H

(b) ハロゲン (Cl, Br, I)

(c) C1-C5-アルキル

(d) $C_v F_w$ (式中、 $v = 1 \sim 3$ でありそして $w = 1 - (2v + 1)$ である) であり

；

R^5 は、(a) C1-C5-アルキル

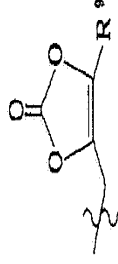
(b) C2-C5-アルケニル

(c) C2-C5-アルキニル

(d) $-(CH_2)_p NR^{12} R^{13}$

(e) $-(CH_2)_s CH(R^7) (CH_2)_s' O_2 CR^8$

(f)



(g) $-(CH_2)_p CO_2 R^{10}$



(ii) アリール [アリールは、場合によってはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-アルコキシ、-NO₂、-S(O)_r (C1-C5-アルキル)、-OH、-N¹²R¹³、-CO₂R¹⁵ および -C_vF_w (式中、v = 1 ~ 3 でありそして w = 1 - (2v + 1

である) からなる群から選択された 1 個または 2 個の置換分により置換されていて、
 いてもよいフェニルまたはナフチルである] からなる群によって置換されていて
 もよい C1-C5-アルキルであり；

⁹R は、(a) C1-C5-アルキル

(b) C_vF_w (式中、 $v = 1 \sim 3$ であり $w = 1 - (2v + 1)$ である)

(c) 場合によっては

(i) C1-C5-アルコキシ

(ii) フェニルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-
 アルコキシ、-NO₂、-S(O)_r (C1-C4-アルキル)、-OH、-NR¹² R¹³、-CO₂ R¹⁵ および
 -C_vF_w (式中、 $v = 1 \sim 3$ であり $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群
 から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたフェニル

(iii) ベンジルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-
 アルコキシ、-NO₂、-S(O)_r (C1-C4-アルキル)、-OH、-NR¹² R¹³、-CO₂ R¹⁵ および
 -C_vF_w (式中、 $v = 1 \sim 3$ であり $w = 1 - (2v + 1)$ である)

て $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群から選択された少なくとも 1 個の置換
 分により置換されたベンジルからなる群により置換されていてもよい C1-C5-アル
 キルであり；

¹⁰R は、(a) フェニルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-
 C4-アルコキシ、-NO₂、-S(O)_r (C1-C4-アルキル)、-OH、-NR¹² R¹³、-CO₂ R¹⁵ お
 よび -C_vF_w (式中、 $v = 1 \sim 3$ であり $w = 1 - (2v + 1)$ である) からな
 る群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたフェニル、

(b) ベンジルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C4-アルキル、C1-C4-ア
 ルコキシ、-NO₂、-S(O)_r (C1-C4-アルキル)、-OH、-NR¹² R¹³、-CO₂ R¹⁵ および -C_v
_vF_w (式中、 $v = 1 \sim 3$ であり $w = 1 - (2v + 1)$ である) からなる群か
 ら選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたベンジルであり；

¹¹R は、H、C1-C5-アルキルまたはベンジルであり；

¹²R および ¹³R は、独立して H、C1-C5-アルキル、フェニルまたはベンジルであ
 り；

(17)

R^{14} は、 CF_3 、C1-C5-アルキルまたはフェニルであり；

R^{15} は、H、C1-C5-アルキルまたは $NR^{12}R^{13}$ であり；

R^{16} は、Hまたは $CH_2O_2C(CH_3)_3$ であり；

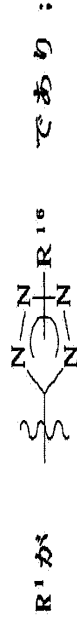
p は、1～5であり；

r は、0～2であり；

s および s' は、0～5であり；

t は 0 または 1 である。

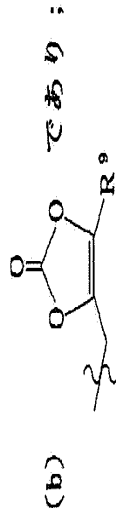
抗高血圧活性に対して好ましい化合物は、



R^2 が H であり；

R^3 が C1-C5-アルキルであり；

R^5 が $(a)-(CH_2)_sCH(R^7)(CH_2)_s'O_2CR^8$



R^6 が H であり；

R^7 が H であり；

R^8 が (a) H

(b) C1-C5-アルキル

(c) C1-C5-アルコキシ

(d) 場合によつては (i) C1-C5-アルコキシからなる群により置換されていてもよい C1-C5-アルキルであり；

R^9 が (a) C1-C5-アルキル

(b) 場合によつては

(i) C1-C5-アルコキシ

(ii) フェニルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、アルキル、C1-C5-アルコ

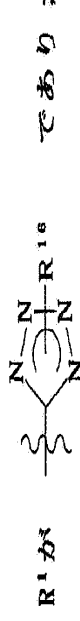
キシ、-OHからなる群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたフェニル

(iii)ベンジルまたはハロゲン (F、Cl、Br、I)、C1-C5-アルコキシ、-OHからなる群から選択された少なくとも 1 個の置換分により置換されたベンジルからなる群により置換されていてもよいC1-C5-アルキルであり；

pが 1 であり；

sが 1 であり；

s' が O である上記式 I の新規な化合物である。
もつとも好ましい化合物は、



R^2 が H であり；

R^3 が C1-C5-アルキルであり；

R_5 が $-(CH_2)_s CH^7 (R^7) (CH_2)_{s'} O_2 CR^8$ であり；

R^7 が H であり；

R^8 が (a)C1-C5-アルコキシ

(b)C1-C5-アルキル

(c)場合によっては(i)C1-C5-アルコキシからなる群により置換されていてもよいC1-C5-アルキルであり；

pが 1 であり；

sが 1 である上記式 I を有する化合物である。

特に好ましい化合物は、次の通りである。

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 トリメチルアセトキシメチル；

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸メトキシカルボニルオキシメチル；

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 t-メトキシカルボニルオキシメチル;

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'- (テトラゾール-5-

イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 1- (メトキシカルボニル) エチル。

本発明は、また、これらの新規なイミダゾールカルボン酸を含有する医薬組成物およびこれらの化合物を使用する医薬方法に関するものである。

医薬的に許容し得る塩は、金属（無機）塩および有機塩の両方を包含する。これらのリストは、Remington's Pharmaceutical Science 17th. Edition, 1418頁(1985)に記載されている。当業者によく知られているように、適当な塩形態は、物理的および化学的安定性、流動性、吸湿性および可溶性を基にして選定される。上述した理由に対して好ましい本発明の塩は、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびアンモニウム塩を包含する。

また、高血圧またはうつ血性心不全を治療するための適当な医薬担体および式 I の化合物からなる医薬組成物も本発明の範囲内にある。

本明細書に記載したすべての文献の開示を特にことわらない限り参照として引用する。

合成

式 I の化学的は、本明細書中に記載した試薬および物質を使用して製造することができる。反応は、使用した試薬および物質に適当なそして行われる変換に適した溶剤中で遂行される。

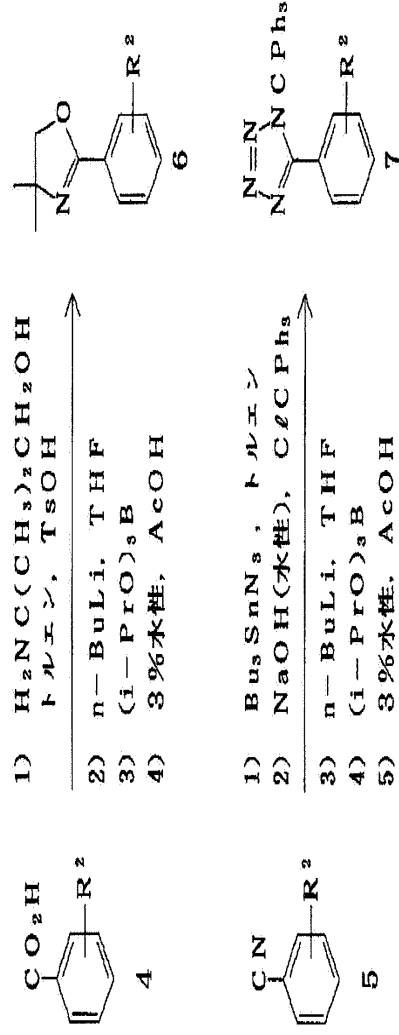
上記式 I の構造を有する化合物のビフェニル領域の末端の置換されたフェニル環の合成は、スキーム 1 に記載される通りである。商業的に入手できるカルボン酸(4)を、J. Am. Chem. Soc. 97: 7383(1975)に記載されている操作を使用して、2-アミノ-2-メチル

プロパノールで保護してオキサゾリン(5)を形成させることができる。1992年7

月14日に発行された米国特許第5,130,439号に記載されているように、ブチルリチウムでオキサゾリンのオルトリチウム化を行い次いで硼酸トリイソプロピルでクエンチしそして水性酢酸で硼酸塩加水分解を行ってフェニルボロン酸(6)を得る。

同様に、商業的に入手できるニトリル(5)を、トリブチル錫クロライドおよびナトリウムアジドで処理して相当する錫テトラゾールを製造することができる。このものは、反応系内で使用される。トリブチル錫を水酸化ナトリウムを使用して除去しそして得られたテトラゾールを、塩化トリチルで保護する。上述したように、1992年7月14日に発行された米国特許第5,130,439号に記載されているように、ブチルリチウムによるオルトリチウム化、硼酸トリイソプロピルによるクエンチおよび水性酢酸による加水分解を使用して、相当するテトラゾリルフェニルボロン酸(7)を製造する。

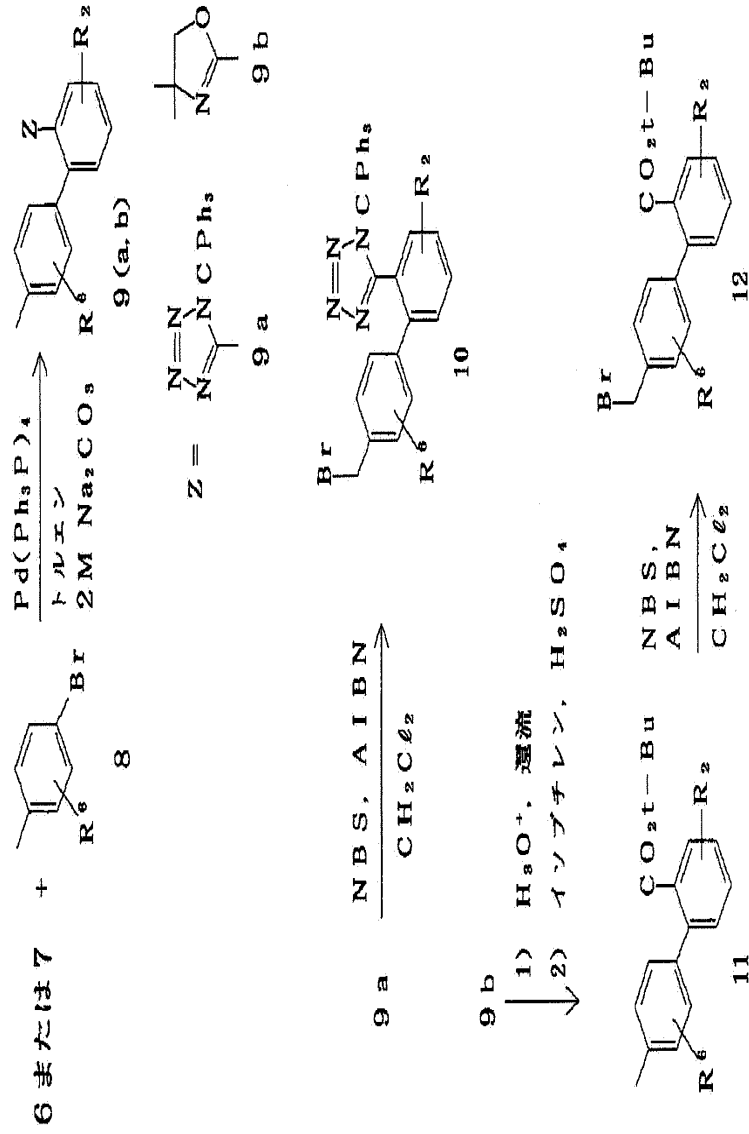
スキーム 1



ビフェニル化合物(10)または(12)は、以下にスキーム 2 に示した操作を使用し製造することができる。Syn. Comm., 11: 513(1981)に記載されているようにして、ボロン酸(6)または(7)を、トルエンおよび 2 M 炭酸ナトリウム中でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒を使用してハライド(8)と結合させてビフェニル化合物(9(a, b))を得る。1989年4月11日に発行された米国特許第4,820,843号に記載されている操作によって、接触開始剤としてアゾビスイソブ

チリルニトリル(AIBN)を使用してビフェニル化合物(9a)をN-ブロモサクシニイミド(NBS)で臭素化して、相当するブロマイド化合物(10)を得る。または化合物(9b)を、水性鉬酸で加水分解し、それからイソプロピレンおよび接触量の硫酸で再保護してt-ブチルエステル(11)を得、この化合物を、NBSを使用して臭素化して相当するブロマイド(12)を得ることができる。

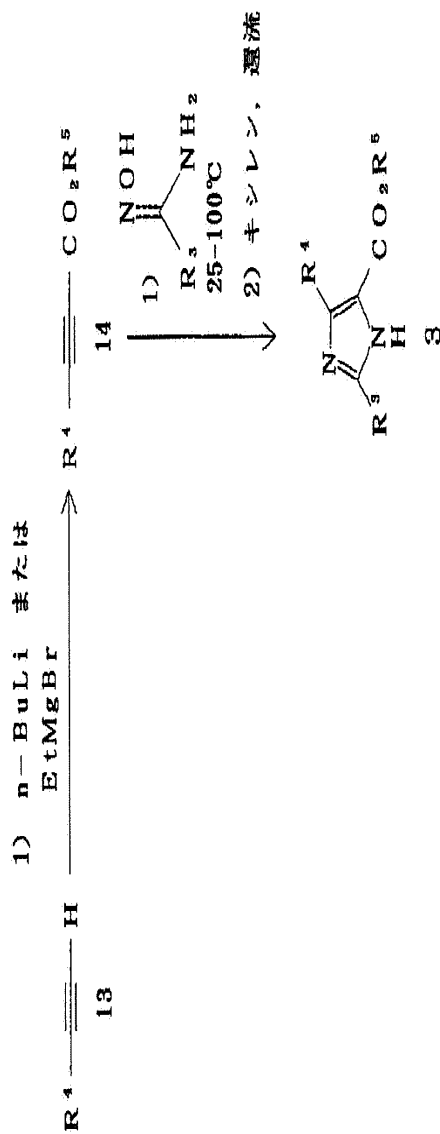
スキーム 2



式 I の化合物のイミダゾール部分の合成は、スキーム 3 に記載される通りである。商業的に入手できる末端アセチレン(13)を、n-ブチルリチウムまたは臭化マグネシウムエチルで脱プロトン化して適当なクロロホルメートでクエンチしてエステル(14)を製造する。これらのエステル(14)を、Cancer Research 38:

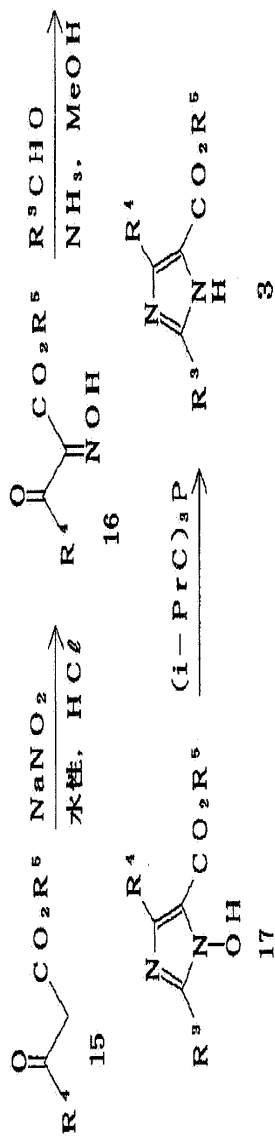
1291(1978)に記載されている操作により製造されたアミドキシムと反応させ次いでキシレンを添加しそして数時間還流することにより、イミダゾール(3)を製造する。

スキーム 3



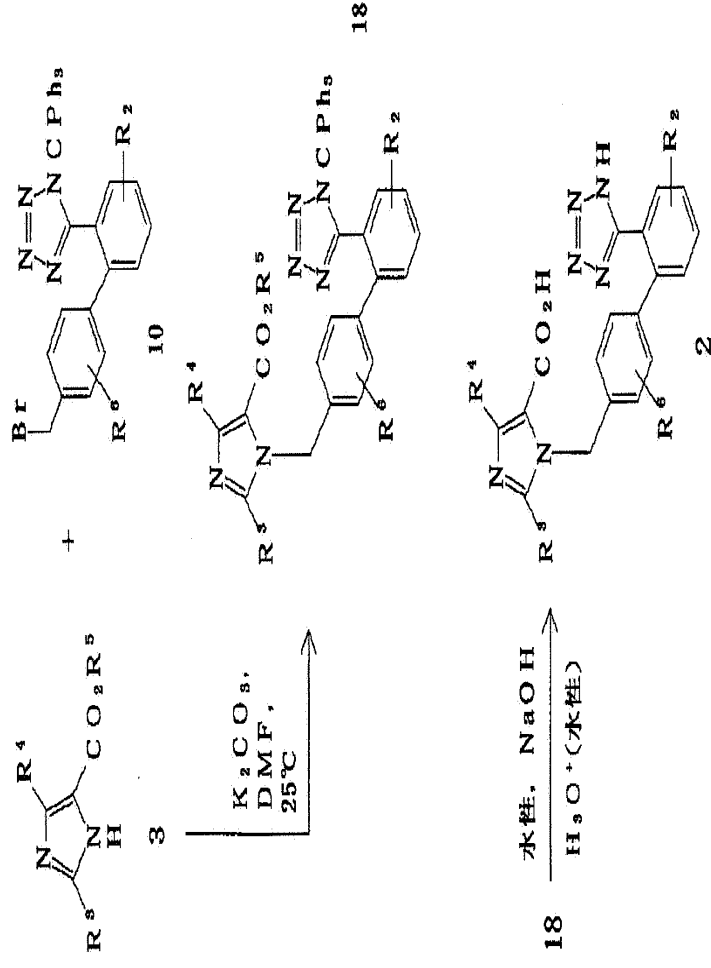
他の方法は、スキーム 4 に示される。この方法は、大なる量のイミダゾール(3)が必要である場合に望ましい。商業的に入手できる β -ケトエステルを、水性塩酸中で重硝酸ナトリウムで処理してオキシム(16)を製造する。メタノール中においてアンモニアと縮合させて N-ヒドロキシイミダゾール(17)を得る。N-ヒドロキシイミダゾール(17)をトリイソプロピルホスファイトで脱酸素化して、相当するイミダゾール(3)を得る。

スキーム 4



R^5 が H である式 I の化合物の製造は、スキーム 5 に記載する通りである。1992 年 1 月 23 日に公開された P C T 出願国際公開 W O 92/009777 に記載されているようにして、ジメチルホルムアミド (DMF) 中で炭酸カリウムを使用してイミダゾール (3) をブロモメチルピフェニル化合物 (10) でアルキル化する。これらのアルキル化法は、主生成物が化合物 (18) に相当するレジオ異性体であるレジオ異性体の混合物を生成する。水性水酸化ナトリウム次いで I N 塩酸のような水性酸を使用してトリチル保護基を除去することによって、カルボン酸 (2) を得る。

スキーム 5

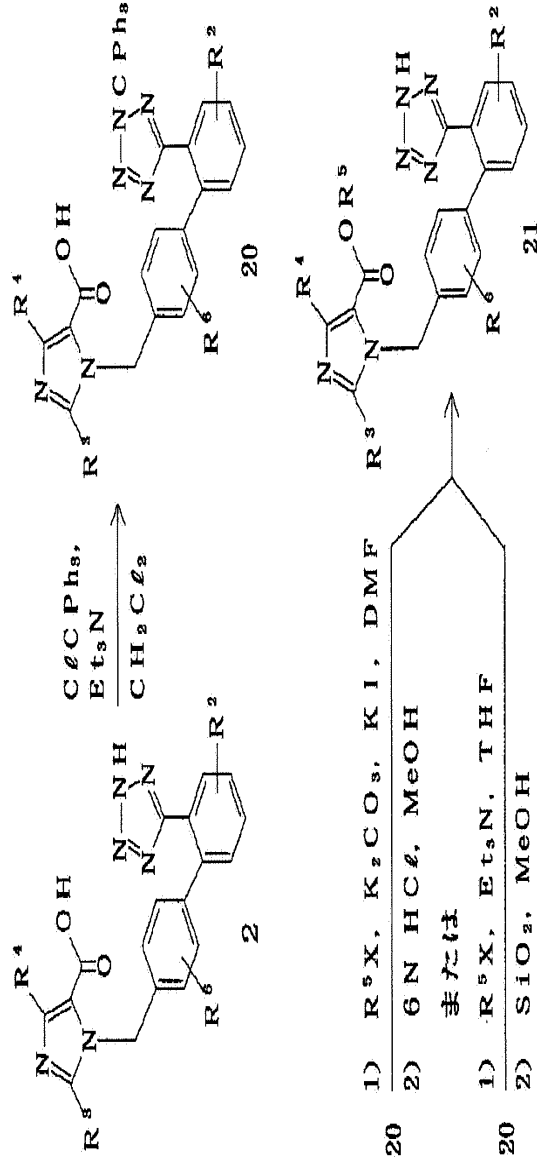


カルボン酸(2)のアルキル化は、以下のスキーム 6 に記載される。

テトラゾール化合物(2)を、トリエチルアミンの存在下において塩化トリチルにより処理することによってトリチル基で保護して相当するテトラゾール(20)を得る。それから、これを炭酸カリウムが存在下において接触量の活化カリウムを用いて適当なハロゲン化アルキルでアルキル化する。このテトラゾールを、メタノール中で塩酸で脱保護してテトラゾール(21)を得る。

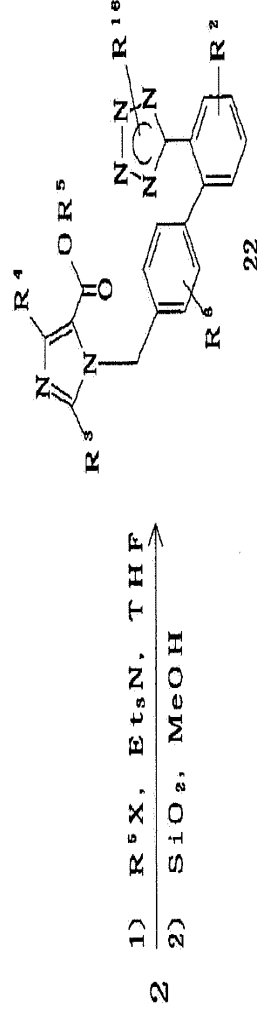
これに代る他の方法は、化合物(20)を、テトラヒドロフラン(THF)中で適当なハロゲン化アルキルおよびトリエチルアミンでアルキル化することからなる。メタノール中のシリカゲルによる脱保護によってテトラゾール(21)を生成する。

スキーム 6



トリチル保護基が使用されない場合は、適当なハロゲン化アルキルによる化合物(2)のアルキル化は、スキーム 7 に示されたカルボン酸およびテトラゾールの両方において起り、化合物(22)が生成される。

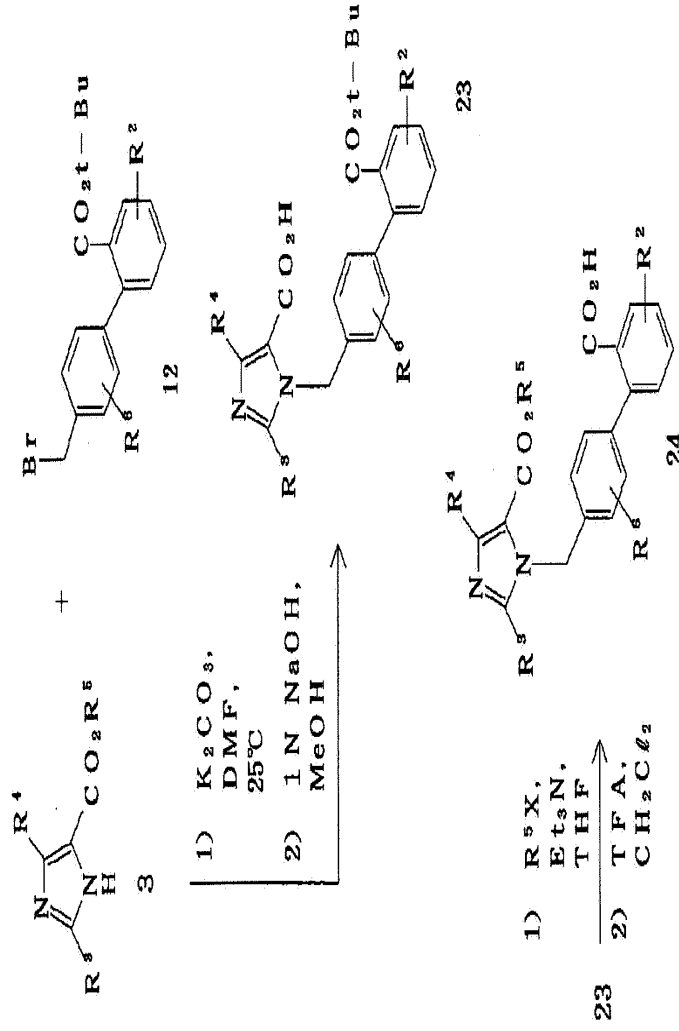
スキーム 7



ブロマイド(12)によるイミダゾール(3)のアルキル化次いでメタノール中における 1 N 水酸化ナトリウムによるモノ加水分解によってエステル(23)を生成させる。それから、このエステル(23) を、トリエチルアミンおよびTHF中で適当なハロゲン化アルキルでアルキル化することができる。塩化メチレン中におけるトリ

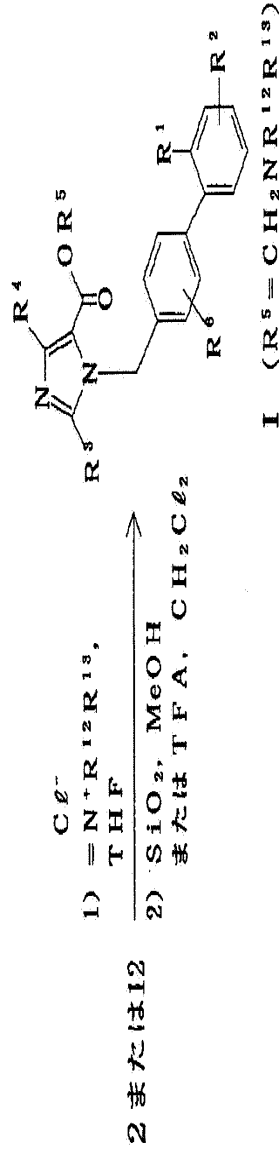
フルオロ酢酸による脱保護によって、酸(24)を生成させる。

スキーム 8



R^5 が $\text{CH}_2\text{NR}^{12}$ R^{13} である式 I の化合物の製造は、以下のスキーム 9 に記載したよう
うにして製造することができる。適当なイモニウム塩をカルボン酸(2)または(12
)に加えて相当するアミンを形成させ、それからこの化合物を脱保護して所望の
化合物を得ることができる。

スキーム 9



適当なハロゲン化アルキルの製造は、1990年4月3日に発行されたCurranおよびRossの米国特許第4,914,091号、Journal of Antibiotics 40, 370-84, 1987およびChemical and Pharmaceutical Bulletin 32, 2241 (1984)に見出すことができる。

本発明の化合物およびこれらの化合物の製造は、さらに以下の実施例により理解することができる。これらの実施例は、本発明の範囲を構成するものではない。これらの実施例において、特にことわらない限りは、温度はすべて℃でありそして部および%は重量による。本明細書に引用したすべての文献の開示は、とくにことわらない限りは、参照として本明細書中において引用する。

実施例 1

4-エチル-2-プロピル-1-[[(2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル] イミダゾール-5-カルボン酸プロピル

A部：ブチラミドキシムの製造

ヒドロキシルアミン塩酸塩347.5gを、メタノール3500mlに溶解しそして0℃に冷却した。水酸化ナトリウム(NaOH 412g)の50%

水溶液を、徐々に加えそして室温で30分撹拌した。沈殿を濾過しそしてブチロニトリル435mlを濾液に加えた。混合物をさらに16時間撹拌しそして水500mlを加えた。反応混合物を蒸発してメタノールを除去し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥しそして蒸発して生成物306gを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 0.96(t, 3H), 1.59(t, 2H), 2.12(t, 2H), 4.56(bs, 2H)

B 部： 4-エチル-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸メチルの製造

メチルペンチノエート93gおよびブチラミドキシム82gを、溶剤なしに一緒に混合し、50℃に24時間加熱した。キシレン400mlを加え、水を6時間共沸的に除去した。それから反応混合物を蒸留（0.2トルで140℃）して生成物44gを得た

¹H-NMR(CDC1₃) δ 0.99(t, 3H), 1.15(t, 3H), 1.65(m, 2H), 2.71(m, 2H), 2.97(q, 2H), 3.87(s, 3H)

C 部： 2-(2'-トリフェニルメチル-2'-H-テトラゾール-5'-イル) フェニルボロン酸の製造

窒素バージ下221のフラスコに、アセト8.25次いで5-フェニルテトラゾール1.1kgを充填した。トリエチルアミン(800g)を、若干冷却しながら温度が35℃以下に維持されるような速度で加えた。固体の塩化トリチルを、440gずつ5回この懸濁液に充填した。温度を、35℃以下に維持した。さらにアセトン1.38lを反応混合物に加え、それからこれを攪拌しながら2時間25～30℃に維持した。水（2.2l）を加え、混合物を15～20℃に冷却した。固体を濾過によって集め、濾過ケ一キを50%アセトン-水1.65lですすぎ次いで

過剰の量の水ですすいだ。湿ったケ一キをアセトン8l中で再スラリー化し、そして水8lを徐々に加えた。この懸濁液を1時間攪拌し、それから濾過した。濾過ケ一キを、水3～5lですすいだ。白色の固体を、真空かまの中で40～45℃で3.0kgの一定の重量になるまで乾燥した。融点158～160℃。

窒素バージ下乾燥した12lのフラスコに、乾燥テトラヒドロフラン3.19lを充填した。攪拌しながら、上述したようにして製造した5-フェニル-1-トリチル-テトラゾール398を充填した。この系を3回排気し、そして窒素に解放し、そしてそれから-20℃に冷却した。それからヘプタン中のn-ブチルリチウムの溶液（1.6M 477g）を、温度を-15℃～20℃に保持しながら、反応混合物に加えた。得られた深赤色の溶液を-5℃で1時間攪拌した。この時間の間に、リチウム塩が析出する。固体の懸濁液を-25℃に冷却し、そして硼酸トリイソプロピル333gを-20℃～-25℃の温度範囲で充填した。添加後、混合物を加熱することなしに20℃

に加熱した。ポット温度を40℃以下に保持しながら、溶剤約2.5lを真空蒸留によって除去した。それから混合物に3%酢酸2.66lを加えそして得られた懸濁液を1時間攪拌した。白色の固体を濾過によって集めた。固体のケーキを、水中の20%テトラヒドロフラン1.51次いで水3lですすいだ。固体を、真空下室温で502.3gの一定の重量になるまで乾燥した。融点142~146℃(分解)。

D部: 2' - (N-トリフエニルメチル- (1H-テトラゾール-5-イル)) ビフエニル-4-イル) メタンの製造

4-ブロモトルエン1.02g、フェニルボロン酸2.16g、炭酸カリウム1.38g、テトラブチルアンモニウムブロマイド0.15gおよび水

1mlを一緒に混合する。テトラキストリフエニルホスフィンパジウム0.18gを加えそして窒素で3回真空パージする。反応混合物を6時間還流し、冷却しそしてトルエンおよび水の混合物でうすめた。混合物を分離しそして水性層をトルエンで抽出し、MgSO₄上で乾燥し、濾過しそして蒸発して粗製生成物1.87gを得た。この物質を精製することなしに得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.4(s, 3H), 6.9(d, 6H), 7.22-7.5(m, 16H), 7.97(m, 1H)

E部: 2' - (N-トリフエニルメチル- (1H-テトラゾール-5-イル)) ビフエニル-4-イル) メチルブロマイドの製造

2' - (N-トリフエニルメチル- (1H-テトラゾール-5-イル)) ビフエニル-4-イル) メタン (52.07g, 109ミリモル, 1当量)、N-ブロモサクシンイミド (19.4g, 109ミリモル, 1当量)、過酸化ベンゾイル (1.0g) および四塩化炭素 (300ml) を、混合しそして2.5時間還流した。反応混合物を室温に冷却しそしてサクシンイミドを濾過した。濾液を濃縮しそして残留物をエーテルとともにすりつぶして生成物の第一の得量36.0gを得た。この物質は、さらに変換するのに適している。融点129.5~133.0℃(分解)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 4.37(s, 2H), 6.9(d, 6H), 7.22-7.5(m, 16H), 7.97(m, 1H)

F部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフエニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフエニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸メチルの製造

4-エチル-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸メチル0.053g、2'-(N-トリフェニルメチル)-(1H-テトラゾール-

5-イル)) ビフェニル-4-イル) メチルプロマイド0.12gおよび炭酸カリウム0.38gを、DMF 10ml中に溶解／懸濁した。反応混合物を一夜撹拌しそしてそれから蒸発した。粗製の油を酢酸エチル／ヘキサン (3:7) を使用してクロマトグラフィー処理して所望のレジオ異性体0.14gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.96(t, 3H), 1.21(t, 3H), 1.67(m, 2H), 2.58(t, 2H), 2.85(q, 2H), 3.77(s, 3H), 5.42(s, 2H), 6.82(d, 2H), 6.92(d, 6H), 7.22-7.5(m, 14H), 7.92(m, 1H)

G部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸の製造

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸メチル0.97gを、メタノール2mlに溶解しそして3N水酸化カリウム10mlに加える。これを6時間還流しそれから室温に冷却した。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、それから1N HClでpH 4に酸性化して生成0.52を得た。これを濾過により分離した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.93(t, 3H), 1.31(t, 3H), 1.66(m, 2H), 2.57(t, 2H), 2.8(q, 2H), 5.44(s, 2H), 6.86(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.25-7.5(m, 3H), 7.88(m, 1H)

H部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸の製造

CH₂Cl₂ 50ml中の4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(テ

トラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸7.5g、塩化トリチル5.17gおよびトリエチルアミン1.92gの混合物を一夜撹拌する。水を添加しそして1N HClでpH 3に酸性化した後、混合物を分離しそして有機相をCH₂Cl₂／酢酸エチル (1:1) で抽出した。この混合物をNa₂SO₄で乾燥し、

吸引濾過しそして溶剤を蒸発した。酢酸エチルを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理した生成物6.46gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.93(t, 3H), 1.22(t, 3H), 1.62(m, 2H), 2.51(t, 2H), 2.92(q, 2H), 5.4(s, 2H), 6.76(d, 2H), 6.91(m, 6H), 7.04(d, 2H), 7.2-7.35(m, 10H), 7.43(m, 2H), 7.89(m, 1H)

I 部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[[2'-(N-トリフェニルメチル(テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸プロピルの製造

4-エチル-2-プロピル-1-[[[2'-(N-トリフェニルメチル(テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸1.32g、ヨードプロパン0.39mlおよび炭酸カリウム0.55gを、DMF 6mlに加えた。反応混合物を24時間攪拌しそれから水12mlおよび酢酸エチル90mlでうすめる。有機層を分離しそして水で5回、食塩水で1回洗浄しそしてMgSO₄で乾燥した。ヘキサン中の5~50%酢酸エチルの勾配を使用してクロマトグラフィー処理して所望の生成物0.96gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.85(t, 3H), 0.95(t, 3H), 1.26(t, 3H), 1.65(m, 4H), 2.46(t, 2H), 2.97(q, 2H), 4.1(t, 2H), 5.4(s, 2H), 6.77(m, 2H), 6.9(m, 6H), 7.07(m, 2H), 7.28(m, 9H), 7.48

(m, 2H), 7.92(m, 1H)

J 部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸プロピルの製造

4-エチル-2-プロピル-1-[[[2'-(N-トリフェニルメチル(テトラゾール-5-イル))ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸プロピル0.96gをメタノール22mlに溶解しそしてそれからシリカゲル4.5gおよび6N HCl 6滴を加えた。3日後にゲルを濾過しそして得られたシリカをCH₂Cl₂そしてそれから酢酸エチルで洗浄した。合した有機溶液を蒸発しそして残留物をクロロホルム中の0~5%メタノールの勾配を使用してクロマトグラフィー処理して標記化合物0.25gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.8-0.95(m, 9H), 1.45-1.65(m, 4H), 2.15(t, 2H), 2.48(t, 2H), 4.07(t, 2H), 5.4(s, 2H), 6.74(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.77(m, 1H)

実施例 2

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (N,N-ジメチルアミノ) メチルの製造

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸を室温でTHF中でEschenmoserの塩で一夜処理して標記化合物を得た。

実施例 3

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル)

ル] ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸アセトキシメチルの製造

A 部：酢酸クロロメチルの製造

酢酸カリウム3.90gをDMF 50mlに懸濁した。ヨードクロロメタン7gを加えそして混合物を2.5時間撹拌した。CH₂Cl₂ 50mlを加えそして溶液を水で6回洗浄しそしてMgSO₄ を使用して乾燥した。吸引濾過しそして濾液を蒸発してエステル3.1gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.11(s, 3H), 5.31(s, 2H)

B 部：4-エチル-2-プロピル-1-[[2' (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸アセトキシメチルの製造

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸0.37gをTHF 5mlに溶解しそして酢酸クロロメチル0.5gおよびトリエチルアミン0.5mlを加えた。得られた溶液を一夜撹拌した。溶剤を蒸発しそして残留物を酢酸0.25mlと一緒にメタノールに溶解しそしてシリカゲル10gと一緒に8時間撹拌した。混合物を蒸発しそしてゲル上の残留物を、MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) を使用してフラッ

シユクロマトグラフイー処理して標記化合物0.124gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.94(t, 3H), 1.23(t, 3H), 1.63(m, 2H), 2.09(s, 3H), 2.53(t, 2H), 2.95(q, 2H), 5.42(bs, 4H), 6.76(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.35(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.79(m, 1H)

実施例 4

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イ

ル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸イソプロチリルオキシメチルの製造

A 部：イソ酪酸クロロメチルの製造

Et₂O溶液中の1.0M ZnCl₂ 数滴を、塩化イソプロチリル10.48mlおよびパラホルムアルデヒド3.00gの混合物に加えた。反応は発熱しそしてパラホルムアルデヒドは溶解した。混合物を室温で一晩、それから90°Cの油浴中で4時間攪拌した。反応フラスコの直接的な留去によって生成物 (沸点137~139°C) 6.14gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.12(d, 6H), 2.54(m, 1H), 5.64(s, 2H)

B 部：4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸イソプロチリルオキシメチルの製造

KI 0.2490 gを、DMF 3ml中の4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸0.6588g、イソ酪酸クロロメチル0.2049gおよびK₂CO₃ 0.1382gの混合物に一度に加えた。混合物をAr下室温で一晩攪拌した。それから反応混合物をH₂O 8mlとEtOAc 40mlとの間に分配した。有機層を氷冷0.1Nチオ硫酸ナトリウムで1回、H₂Oで1回、食塩水で1回洗浄しそしてMgSO₄を使用して乾燥した。吸引濾過および濾液の蒸発後、25%EtOAc/ヘキサンを使用してフラッシュクロマトグラフイー処理することによって所望の生成物0.46gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.88(t, 3H), 1.13(d, 6H), 1.25(t, 3H), 1.68(m, 2H), 2.45-2.60(m, 3H), 1.93(q, 2H), 5.41(s, 2H),

5.80(s, 2H), 6.76(m, 2H), 6.93(m, 6H), 7.08(m, 2H), 7.2-7.5(m, 12H), 7.90(m, 1H)

C 部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸イソプロチリルオキシメチルの製造

MeOH 10ml中の4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル(テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸イソプロチリルオキシメチル0.46gの溶液に、氷酢酸1.5mlを加えそして混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を殆んど蒸発乾固しそして残留物を0~5 %MeOH/CHCl₃ 勾配を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理することにより精製した。標記化合物0.250gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.85(2t, 6H), 1.08(d, 6H), 1.55(m, 2H), 2.21(t, 2H), 2.41-2.59(m, 3H), 5.43(s, 2H), 5.78(s, 2H), 6.73(m, 2H), 7.03(m, 2H), 7.4-7.68(m, 3H), 7.78(m, 1H)

実施例 5

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 トリメチルアセトキシメチルクロロメチルピバレート0.242gを使用して、上記実施例 4 に記載した操作によって標記化合物0.36gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.88(t, 3H), 1.18(s, 9H), 1.22(t, 3H), 1.65(m, 2H), 2.5(m, 2H), 2.9(q, 2H), 5.41(s, 2H), 5.81(s, 2H), 6.75(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.2-7.35(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.9(m, 1H)

実施例 6

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリメチルアセトキシメチル(テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 トリメチルアセトキシメチルの製造

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸0.8gを、THF 10mlに溶解しそして

クロロメチルピバレート0.5gおよびトリエチルアミン2mlを加えた。得られた溶液を一夜攪拌した。溶剤を蒸発しそして残留物を $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9) を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して標記化合物0.257gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.87(t, 3H), 1.18(s, 18H), 1.22(t, 3H), 1.71(m, 2H), 2.62(m, 2H), 2.87(q, 2H), 5.51(s, 2H), 5.88(s, 2H), 6.39(s, 2H), 6.89(d, 2H), 7.1(d, 2H), 7.2-7.35(m, 3H), 7.82(m, 1H)

実施例 7

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸メトキシカルボニルオキシメチルの製造

A 部：クロロメチルメチルカーボネートの製造

MeOH 1.22mlを CH_2Cl_2 50ml中のクロロギ酸クロロメチル1.29gおよび K_2CO_3 1.52gの懸濁液に徐々に加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌し、それからガラス繊維を通して吸引濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄する。濾液を蒸発して油として生成物1.12gを得た。このものはさ

らに精製することなしに使用した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.88(s, 3H), 5.75(s, 2H)

B 部：4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸メトキシカルボニルオキシメチルの製造

上記実施例 4 に記載した操作作用を使用して、DMF 3ml中の4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸0.66g、クロロメチルメチルカーボネート0.19、 K_2CO_3 0.14gおよびKI 0.25gからクロマトグラフィー(EtOAc) 処理後、標記化合物0.44gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.88(t, 3H), 1.26(t, 3H), 1.67(m, 2H), 2.52(t, 2H), 2.94(q, 2H), 3.79(s, 3H), 5.41(s, 2H), 5.79(s, 2H), 6.76(m, 2H), 6.94(m, 6H), 7.06(m, 2H), 7.2-7.5(m, 12H), 7.9(m, 1H)

C 部：4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸メトキシカルボニルオキシメチルの製造

上記実施例 1 に記載した操作を使用して、MeOH10ml 中の 4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸メトキシカルボニルオキシメチル 0.35g および 6N HCl 3 滴からクロマトグラフィー (0%~10% MeOH/CHCl₃ 勾配) 処理後、標記化合物 0.21g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.83(2t, 6H), 1.55(m, 2H), 2.18(t, 2H), 2.45(q, 2H), 3.75(s, 3H), 5.4(s, 2H), 5.78(s, 2H), 6.75(m, 2H), 7.03(m, 2H), 7.43-7.65(m, 3H), 7.78(m, 1H)

実施例 8

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸メトキシジメチルアセトキシメチルの製造

クロロメチルメトキシジメチルアセテートを使用して、上記実施例に記載した操作により標記化合物を得ることができる。

実施例 9

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 t-ブトキシカルボニルオキシメチルの製造

A 部：t-ブチルクロロメチルカーボネートの製造

ピリジン 0.62ml を、Ar 雰囲気下で氷浴中で冷却した CH₂Cl₂ 60ml 中のクロロギ酸クロロメチル 0.77g および t-BuOH 1.32ml の溶液に滴加した。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、それから分離漏斗に移した。反応混合物を H₂O で 2 回、10% CuSO₄ で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、そして MgSO₄ を使用して乾燥した。吸引濾過し、そして蒸発して所望の生成物 0.55g を得た。これを精製することなしに使用した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.48(s, 9H), 5.65(s, 2H)

B部：4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'-（N-トリフェニルメチル（テトラゾール-5-イル））ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸
t-ブトキシ

カルボニルオキシメチルの製造

Et₃N 0.22mlを、Ar下で乾燥THF 5ml中の4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'-（N-トリフェニルメチル（テトラゾール-5-イル））ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸0.700g、t-ブチルクロロメチルカーボネート0.26gおよびn-Bu₄NI 0.59gの混合物に加えた。反応混合物を室温で6日攪拌し、してそれから回転蒸発器上で濃縮した。残留物を、H₂OとCH₂Cl₂との間に分配し、そして有機抽出液をMgSO₄で乾燥した。

1：1のEtOAc／石油エーテル（沸点40～60℃）を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理することによって標記化合物0.40gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.88(t, 3H), 1.05(t, 3H), 1.68(m, 2H), 2.5(t, 3H), 2.93(q, 2H), 5.43(s, 2H), 5.75(s, 2H), 6.78(m, 2H), 6.93(m, 6H), 7.08(m, 2H), 7.2-7.53(m, 2H), 7.90(m, 1H)

C部：4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'-（テトラゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 t-ブトキシカルボニルオキシメチルの製造

上記実施例1に記載した操作を使用して、MeOH 10ml中の4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'-（N-トリフェニルメチル（テトラゾール-5-イル））ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 t-ブトキシカルボニルオキシメチル0.40gおよび6 N HCl 3滴から、クロマトグラフィー処理（0%～10% MeOH／CHCl₃ 勾配）後に、標記化合物0.43gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.83(m, 6H), 1.44(s, 9H), 1.57(m, 2H), 2.17(m, 2H), 2.41(m, 2H), 5.41(s, 2H), 5.73(s, 2H), 6.72(m,

2H), 7.04(m, 2H), 7.43(m, 1H), 7.57(m, 2H), 7.82(m, 1H)

4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 1-アセトキシエチルの製造

A 部：酢酸 1-クロロエチルの製造

塩化亜鉛 0.25g をアセトアルデヒドジメチルアセタール 3.6g および塩化アセチル 3g の混合物に加えた。混合物を 4 時間 50°C に加温しそれから冷却した。反応混合物を氷冷 NaHCO₃ でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥しそして溶剤を蒸発して粗製のアセテートを得、これをさらに精製することなしに使用した。

MS(CH₄-Cl)_{m/z} 123.0 (M+H)⁺

B 部：4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 1-アセトキシエチルの製造

標記化合物は、酢酸クロロエチルを使用して上記実施例 4 に記載した操作によって得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.91(t, 3H), 1.21(t, 3H), 1.71(m, 2H), 1.75(d, 3H), 2.05(s, 3H), 2.6(m, 2H), 2.75(q, 2H), 5.41(s, 2H), 6.85(q, 1H), 6.92(d, 2H), 7.08(d, 2H), 7.2-7.35(m, 3H), 7.8(m, 1H)

実施例 11

4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 1- (メトキシカルボニル) エチルの製造

A 部：クロロギ酸 1-クロロエチルの製造

クロロギ酸エチル 108g を、塩化スルフリル 190ml に溶解しそして過酸化ベンゾイル 0.24g を加えた。混合物を 5 時間還流しそしてそれから僅かに冷却した。過剰の塩化スルフリルを蒸留し、それから生成物混合物を 1mm のスピニングバンドカラムを通して 22 トールで 65°C で蒸留して生成物 96g を得た。

¹H-NMR(CHCl₃) δ 1.88(d, 3H), 6.43(q, 2H)

B 部：1-クロロエチルメチルカーボネート

クロロギ酸クロロエチル 11.07g、メタノール 5.8g およびピリジン 7.84g を 0°C で CH₂Cl₂ 100ml に加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、それから反応混合物を水

でクエンチしそして 1 N HCl で酸性にして pH 3 にした。それから、混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥しそして溶剤を蒸発して精製のカーボネート (12g) を得、これをさらに精製することなしに使用した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.83(d, 3H), 3.84(s, 3H), 6.42(q, 2H)

C 部: 4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 1-(t-ブチルカルボニル) エチルの製造

標記化合物は、クロロエチルメチルカーボネートを使用して上記実施例 4 に記載した操作によって得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.95(m, 6H), 1.49(d, 3H), 1.6(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.57(q, 2H), 3.8(s, 3H), 5.41(dd, 2H), 6.77(d, 2H), 6.82(q, 1H), 7.05(d, 2H), 7.42(m, 1H), 7.57(m, 2H), 7.84(m, 1H)

実施例 12

4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 1-(t-ブチルカルボニル) エチルの製造

A 部: 1-クロロエチル t-ブチルカーボネートの製造

クロロギ酸クロロエチル 12g、t-ブタノール 14.55g およびピリジン 8.5g を 0°C で CH_2Cl_2 100ml に加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、それから反応混合物を水でクエンチしそして 1 N HCl で酸性にして pH 3 にした。それから、混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥しそして溶剤を蒸発して精製のカーボネート (13.04g) を得、これをさらに精製することなしに使用した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.53(s, 9H), 1.83(d, 3H), 6.39(q, 2H)

B 部: 4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル〕イミダゾール-5-カルボン酸 1-(t-ブチルカルボニル) エチルの製造

標記化合物は、クロロエチル t-ブチルカーボネートを使用して実施例 4 に記載した操作によって得られた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.92(t, 3H), 1.14(t, 3H), 1.14(s, 9H), 1.51(d, 3H), 1.62(m, 2H), 2.47(m, 2H), 2.92(q, 2H), 5.4(dd, 2H), 6.9(d, 2H), 7.03(d, 2H), 7.32(m, 2H), 7.43(m, 1H), 7.87(m, 1H)

実施例 13

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸1,3-ジオキサ-5-メチル-シクロペンテン-2-オン-4-

イルメチルの製造

A部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (1,3-ジオキサ-5-メチル-シクロペンテン-2-オン-4-イル) メチル

ジメチルホルムアミド3ml中の4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸0.659g、4-プロモメチル-1,3-ジオキサ-5-メチル-シクロペンテン-2-オン (Chem. Pharm. Bull. 32(6)2241(1984))0.288g およびK₂C₂O₈ 0.138gの混合物を、N₂下室温で4時間攪拌した。反応混合物をH₂O (6×10ml) および酢酸エチル40mlの間に分配した。有機抽出液をH₂O (6×10ml) および食塩水で洗浄しそしてMgSO₄で乾燥した。濾過、蒸発および0%～5% MeOH/CHCl₃ 勾配を使用した残留物のフラッシュクロマトグラフィーによって標記化合物0.75gを得た。

¹H-NMR(CHCl₃) δ 0.88(t, 3H, J=7.1Hz), 1.14(t, 3H, J=7.3Hz), 1.67(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.52(t, 2H, J=7.7Hz), 2.91(q, 2H, J=7.5Hz), 4.81(s, 2H), 5.55(s, 2H), 6.73(m, 2H), 6.95(m, 6H), 7.07(m, 2H), 7.22-7.39(m, 10H), 7.45(m, 2H), 7.86(m, 1H)

B部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (1,3-ジオキサ-5-メチル-シクロペン

テン-2-オン-4-イル) メチル

6 N HCl 4 滴を、N₂ 雰囲気中において、MeOH 10.5ml 中の上記生成物0.75gの溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を蒸発しそして残留物を0%~6% MeOH/CHCl₃ 勾配を使用して直接クロマトグラフィー処理した。白色のフォーム状物質として所望の化合物0.35gが得られた。

¹H-NMR(CHCl₃) δ 0.80-0.93(m, 6H), 1.50-1.62(m, 2H), 2.05(s, 3H), 2.18-2.20(t, 2H), 2.40-2.55(q, 2H), 4.83(s, 2H), 5.40(s, 2H), 6.65-6.75(d, 2H), 7.00-7.11(d, 2H), 7.43-7.50(m, 1H), 7.50-7.65(m, 2H), 7.80-7.83(m, 1H)

実施例 14

4-エチル-2-プロピル-1-〔〔2'- (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル〕 イミダゾール-5-カルボン酸 (5- (1,1-ジメチルエチル) -1,3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン-4-イル) メチルの製造
A 部: 2,2-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ペンタノンの製造

この化合物は、一般的な文献記載の操作 (Org. Synth. 64, 118 (1985)) によって、2,2-ジメチル-3-ペンタノン (J. Am. Chem. Soc. 71, 4141 (1949) : J. Am. Chem. Soc. 81, 2779(1959)) から製造した。

塩化第一銅0.24gを、ジエチルエーテル100mlに懸濁しそしてそれから塩化プロピオニル22.1gを加えた。反応混合物を加熱還流しそしてt-ブチルマグネシウムクロライド88mlを還流を保持するようにして徐々に加えた。反応混合物を一夜攪拌し、それから氷200gに注加しそしてpHを固体のNaHCO₃で8に調節した。反応混合物を

エーテルで抽出し、10%の水性NaHCO₃、水そしてそれから食塩水で洗浄し次いでMgSO₄乾燥した。生成物を蒸留により精製してケトン12.5gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.15(s, 9H), 1.27(d, 3H), 3.40(br d, 1H), 4.56(m, 1H)

B 部: 4-ブロモメチル-5- (1,1-ジメチルエチル) -1,3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン

この物質は、Chem. Pharm. Bull. 32, 2241 (1984)に記載された文献記載の操

作によって、2,2-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ペンタノンから製造した。

2,2-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-ペンタノン1.94gをベンゼン15mlに溶解し、そして0℃に冷却した。トルエン中のホスゲン23mlを加え、次いでピリジン23mlおよびトルエン20mlを加えた。反応混合物を一夜攪拌し、固体を濾過し、そして濾液を、10% HCl 溶液から水で洗浄し、そしてそれからMgSO₄で乾燥した。粗製物質を、キシレン15mlに溶解し、それからp-TsOH 0.4gを加え、そして反応混合物を加熱還流した。反応を飽和水性NaHCO₃で反応停止し、それから1トール下100~125℃で蒸留した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.31(s, 9H), 4.28(s, 2H)

C 部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (5- (1,1-ジメチルエチル) -1,3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン-4-イル) メチルの製造

上記実施例13に示した方法を使用して、4-ブロモメチル-5-

(1,1-ジメチルエチル) -1,3-ジオキサ-シクロペンテン-イオン0.32 g および4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸0.60gから標記化合物0.620gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.86(t, 3H), 1.23(t, 3H), 1.25(s, 9H), 1.70(m, 2H), 2.49(t, 2H), 2.90(q, 2H), 4.99(s, 2H), 5.40(s, 2H), 6.75(m, 1H), 6.95(m, 6H), 7.08(m, 2H), 7.2-7.5(m, 12H), 7.88(m, 1H)
D 部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (5- (1,1-ジメチルエチル) -1,3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン-4-イル) メチルの製造

上記実施例13に示した方法を使用して、4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (5- (1,1-ジメチルエチル) -1,3-ジオキサ-シクロペンテン-2-オン-4-イル) メチル0.62gから標記化合物0.40gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.85(t, 3H), 0.93(t, 3H), 1.26(s, 9H), 1.60(m, 2H), 2.25(t, 2H), 2.56(q, 2H), 5.01(s, 2H), 5.41(s, 2H), 6.77(m, 2H), 7.08(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.59(m, 2H), 7.88(m, 1H)

実施例 15

4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イ

ル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (1,3-ジオキサ-5-フェニル-シクロペンテン-2-オン-4-イル) メチルの製造

A部: 2-ヒドロキシ-プロピオフェノンの製造

この化合物は、Org. Synth. 64, 118(1985)に記載されている文献記載の一般的操作によってプロピオフェノンから製造した。

プロピオフェノンのTMS エーテル6gをヘキサン225mlに溶解しそして-15℃に冷却した。MCPBA 9.2gを加えそして反応混合物を-15℃で20分、それから室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過しそれから蒸発して油を得、これを酢酸エチル150mlでうすめ、1.5N HClで洗浄しそして20分攪拌した。これをNaHCO₃で中和し、それから酢酸エチルで抽出し、それから食塩水で洗浄した。生成物をクロマトグラフィーにより精製して生成物2.52gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.46(d, 3H), 3.83(d, 1H), 5.17(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.63(m, 1H), 7.92(m, 2H)

B部: 1,3-ジオキサ-4-メチル-5-フェニル-シクロペンテン-2-オン

この化合物は、Liebigs Ann. Chem. 764, 116(1972)に記載されている文献記載の操作によって2-ヒドメキシ-プロピオフェノンから製造した。

ヒドロキシケトンをおよそ0℃でCH₂Cl₂に溶解しそしてトルエン中のホスゲン26mlを加え次いでジメチルアニリン3gを加えた。室温で一晩攪拌し、10%HCl、水および食塩水で洗浄し、それからMgSO₄で乾燥した。蒸留 (0.06トル下100℃) して生成物2.74gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.39(s, 3H), 7.35-7.50(m, 5H)

C部: 4-ブロモメチル-1,3-ジオキサ-5-フェニル-シクロペンテン-2-オン

この化合物は、Chem. Pharm. Bull. 32, 2241 (1984)に記載されている文献記載の操作によって1,3-ジオキサ-4-メチル-5-フェニル-シクロペンテン-2-オンから製造した。

1,3-ジオキサ-4-メチル-5-フェニル-シクロペンテン-2-オン2.749g、NBS 3.32gおよびAIBN 0.0613gを一夜還流した。反応混合物を0℃に冷却しそれから濾過した。それから濾液を蒸発し、ベンゼン/シクロヘキサンから再結晶して生成物1.5gを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ 4.45(s, 2H), 7.55(m, 5H)

D部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (1,3-ジオキサ-5-フェニル-シクロペンテン-2-オン-4-イル) メチル

上記実施例1に記載した操作を使用して、4-ブロモメチル-1,3-ジオキサ-5-フェニル-シクロペンテン-2-オン0.3826gおよび4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸0.6588gから標記化合物0.220gを得た。

E部: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (1,3-ジオキサ-5-フェニル-シクロペ

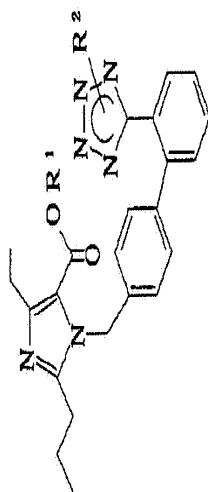
ンテン-2-オン-4-イル) メチルの製造

上記実施例1に記載した操作を使用して4-エチル-2-プロピル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル (テトラゾール-5-イル)) ビフェニル-4-イル] メチル] イミダゾール-5-カルボン酸 (1,3-ジオキサ-5-フェニル-シクロペンテン-2-オン-4-イル) メチル0.22gから標記化合物0.15gを得た。

R_f (シリカゲル, 1:9のMeOH/CHCl₃) 0.45

上記実施例1~15に記載した化合物を表1に記載する。

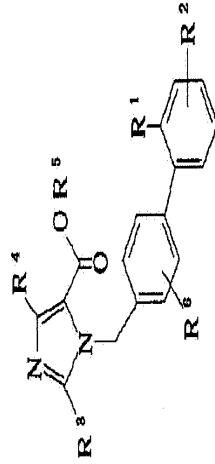
表 1



実施例	R¹	R²	物理学的 データ
1	プロピル	H	NMR
2	CH₂N(CH₃)₂	H	
3	CH₂O₂CCH₃	H	NMR
4	CH₂O₂CCH(CH₃)₂	H	NMR
5	CH₂O₂CC(CH₃)₃	H	NMR
6	CH₂O₂CC(CH₃)₃	CH₂O₂CC(CH₃)₃	NMR
7	CH₂O₂COCH₃	H	NMR
8	CH₂O₂COC(OCH₃)(CH₃)₂	H	
9	CH₂O₂COC(CH₃)₃	H	NMR
10	CH(CH₃)O₂CCH₃	H	NMR
11	CH(CH₃)O₂COCH₃	H	NMR
12	CH(CH₃)O₂COC(CH₃)₃	H	NMR
13		H	NMR
14		H	NMR
15		H	TLC

上述した操作により製造することのできる追加的な例を表 2 に示す。

表 2



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
16	Tet	H	Et	Et	CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃	H
17	Tet	H	n-Pr	Et	CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃	H
18	Tet	H	n-Bu	Et	CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃	H
19	Tet	H	n-Pr	Et	CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃	F
20	Tet	H	n-Pr	C ₂ F ₅	CH ₂ O ₂ CC(CH ₃) ₃	F
21	Tet	Et	n-Pr	Cℓ	CH ₂ O ₂ COC(CH ₃) ₃	H
22	Tet	n-Pr	n-Bu	Cℓ	CH ₂ O ₂ COC(CH ₃) ₃	H
23	Tet	OEt	n-Pr	Cℓ	CH ₂ O ₂ COC(OCH ₃)(CH ₃) ₂	H
24	Tet	H	n-Bu	n-Pr	CH ₂ O ₂ COCH(CH ₃) ₂	Me
25	Tet	H	n-Bu	n-Pr	CH ₂ O ₂ COCH(CH ₃) ₂	Me

Tet = テトラゾール

有用性

アンジオテンシン-II (AII) は、細胞膜上のその受容体の刺激によって多くの生物学的応答 (例えば血管収縮) を生ずる。AII受容体と相互反応することのできるAII拮抗薬のような化合物を確認する目的に対して、リガンド-受容体結合検査を初期のスクリーニング

に対して使用した。この検査は、Chiu等 [Receptor 1 33, (1990)] により記載されている方法により実施した。要約すると、ラットの副腎皮質の新らしく製造した粒子状フラクシオンを0.05nM [¹²⁵I] のAIIおよび可能性のあるAII拮抗薬の主々な濃度とともにトリス緩衝液中で培養した。1時間の培養後に、反応を冷検査緩衝液の添加により終了した。結合したおよび遊離の放射能を、ガラス繊維

維フィルターを通して急速に分離し、そして閉じ込められた放射能をシンチレーション計数によって定量した。全体の特異的に結合する〔¹²⁵I〕AIIの50%の置換を与える可能性のあるAII拮抗薬の阻害濃度(IC₅₀)を、AII受容体に対するこのような化合物の親和性の測定値として与えた。

上述した検査方法を使用して、本発明の化合物は、少なくともIC₅₀ < 10ミクロモルの活性度を示し、それによって有効なAII拮抗薬としてのこれらの化合物の活性を証明し、そして確認した。結果は表3に示される通りである。

表 3

実施例	アンジオテンシンII受容体結合	
	IC ₅₀ nM	
2	100	
5	2	
6	20	
7	3	
9	6	
10	20	
11	4	
12	5	
13	3	
14	3	
15	6	

本発明の化合物の可能な抗高血圧作用は、左腎動脈の結紮によって高血圧となした覚醒ラットに化合物を投与することにより証明することができ、〔Cangiano等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1979, 208, 310〕。この操作は、結果としてAIIレベルを上昇させるレニン生産の増加によって血圧を増大する。化合物は、頸静脈中のカニキュレーを経て静脈内に投与して10mg/kgの累加的投与量を与える。動脈の血圧は、頸動脈カニキュレーを経て直接的に連続的に測定し、そして圧カトランスジャーサーおよびポリグラフを使用して記録する。処理後の血圧レベルを処理前のレベルに比較して化合物の抗高血圧作用を測定する。

上述した生体内方法を使用して、本発明の化合物は、10mg/kgまたはそれ以下の活性度（静脈内の）および（または）100mg/kgまたはそれ以下の活性度（経口的）を示すことが見出され、それによって血圧の低下における有効な剤として

のこれらの化合物の活性が証明されそれぞれとして確認された。結果は表 4 に示す通りである。

表 4

実施例	腎高血圧ラットにおける 経口の抗高血圧作用 ED ₅₀ mg/kg
5	0.03
8	0.03
9	0.02
11	0.02
12	0.3
13	0.1
14	0.3
15	0.3

本発明の化合物は、活性成分化合物と温血動物の体中の作用部位との接触を行う手段により、高血圧を治療するために投与することができる。例えば、投与は非経口的、すなわち静脈内的、筋肉内的または腹腔内的に行うことができる。好ましくは投与は、経口的方法により行われる。

化合物は、個々の治療剤としてまたは治療剤の組み合わせにおいて、医薬に関連して使用するのに適した何れかの普通の手段により投与することができる。化合物は、単独で使用することができるけれども一般に選択された投与方法および標準医薬プラクチスを基にして選定された医薬担体と一緒に投与される。

本発明の化合物は、高血圧を治療するのに有用である。本発明の化合物は、また、急性および慢性のうっ血性心不全およびアングナの治療において価値あるものである。これらの化合物は、また、原発性および二次的高アルドステロン症；腎疾患、例えば糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎症性症状、高血圧性腎硬化症、終末段階の腎疾患を治療するのに、腎移植治療に使用するのに、腎血管性高血圧、硬皮症、左心室機能障害、収縮期および拡張期の機能障害、糖尿病性網膜症を治療するのに、血管疾患、例えば片頭痛、レイノー病を処理するのに、血管形成術または血管損傷後のアテローム性動脈硬化プロセスおよ

び新内膜過形成を最小にする予防としておよびII型糖尿病の発病を遅延させるのに有用であることが期待される。これらのおよび同様な疾患に対する本発明の化合物の適用は当業者に明らかである。

本発明の化合物は、また、上昇した眼内圧力进行处理するのにそして網膜の血流を強化するのにも有用でありそしてこのような治療を

必要とする患者に、錠剤、カプセル、注射剤のような典型的な医薬処方ならびに溶液、軟膏、挿入剤(inserts)、ゲルなどの形態の局所的眼用処方で投与することができる。眼内圧力を治療するために製造された医薬処方は、典型的には、本発明の化合物約0.1〜15重量%、好ましくは0.5〜2重量%を含有する。この使用に対して、本発明の化合物は、またコリンエステラーゼ阻害剤、例えばフィンスチグミンサリチレートまたはデメカリウムブロマイド、副交感神経作動剤、例えばピロカルピンナイトレート、 β -アドレナリン作動拮抗薬、例えばチモロールマレエート、アドレナリン作動アゴニスト、例えばエピネフリンおよび無水炭酸阻害剤、例えばMK-507を包含する緑内障の治療に対する他の医薬と併用して使用することもできる。

本明細書において使用される“温血動物”なる用語は、恒常性機構を有する多数の動物を意味しそして哺乳動物および鳥を包含する。

高血圧および上述した臨床疾患の処理において、本発明の化合物は、経口投与に対する錠剤、カプセルまたはエリキサー、直腸投与に対する坐剤、非経口または筋肉内投与に対する滅菌した溶液または懸濁液などのような組成物において医薬担体と一緒に利用することができる。本発明の化合物は、最適の医薬効能を与える投与量で、このような治療を必要とする温血動物に投与することができる。投与量は、疾患の性質および程度、患者の体重、患者により摂取される具体的な食事、同時に使用される医薬および当業者により認識されている他の因子によって、患者により変化されるけれども投与量範囲は、一般に、1日につき患者1人当たり約1〜1000mgであって、

これらの投与量に1回にまたは多数回の投与量に分けて与えられる。好ましくは

、投与量範囲は、1日につき患者 1 人当り約 5～500mg、より好ましくは、1 日につき患者 1 人当り約 5～300mgである。

本発明の化合物は、また、他の抗高血圧剤および（または）利尿剤と併用して投与することもできる。例えば、本発明の化合物は、利尿剤、例えばヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、クロルタリドン、メチルクロチアジド、フロセミド、エタクリン酸、トリアムテレン、アミロリドスピロラクトンおよびアトリオペプチン；カルシウムチャンネル遮断剤、例えばジルチアゼム、フェロジピン、ニフェジピン、アムロジピン、ニモジピン、イスラジピン、ニトレンジピンおよびベラパミル； β -アドレナリン作動拮抗薬、例えばチモロール、アテノロール、メトプロロール、プロパノロール、ナドロールおよびピンドロール；アンジオテンシン変換酵素阻害剤、例えばエナラプリル、リシノプリル、カプトプリル、ラミプリル、キナプリルおよびゾフエノプリル；レニン阻害剤、例えばA-6972、9、FK906およびFK744； α -アドレナリン作動拮抗薬、例えばプラゾシン、ドキシゾシンおよびテラゾシン；交感神経遮断剤、例えばメチルドーパ、クロニジンおよびグアナベンズ；アトリオペプチダーゼ阻害剤（単独またはANPとともに）、例えばUK-79300；セロトニン拮抗薬、例えばケタンセリン； A_2 -アドレノシン受容体アゴニスト、例えばCGS 22492C；カリウムチャンネルアゴニスト、例えばピナジジルおよびクロマカリム；およびレゼルピン、ミノキシジル、グアネチジン、ヒドララジン塩酸塩およびナトリウムニトロプルシドを含む種々の他の抗高血圧薬剤ならびに上述した薬剤の組み合わせと併用して与えることができる。さらに、うつ血性心不全の処

理に有用な併用は、本発明の化合物と心臓刺激剤、例えばドブタミンおよびキサモテロールおよびアムリノンおよびミルリノンを包含するホスホジエステラーゼ阻害剤との組み合わせを包含する。

典型的には、これらの併用の個々の 1 日当りの投与量は、化合物を単一で与えた場合の最小の推奨された臨床的投与量の約 1/5～疾病に対する最大の推奨されたレベルの範囲にすることができ、1 日当り 5～500mgの範囲で臨床的に有効である本発明のアンジオテンシン-II拮抗薬の 1 種は、1 日当り 1.0～500mgの範

用のレベルにおいて、1日当り以下に示す投与量範囲の次の化合物と有効に併用することができる；ヒドロクロロチアジド（6～100mg）、クロロチアジド（1250～500mg）、フロセミド（5～80mg）、プロプラノロール（10～480mg）、チモロールマルエート（1～20mg）、メチルドーパ（125～2000mg）、フェロジピン（1～20mg）、ニフェジピン（5～120mg）、ニトレンジピン（5～60mg）およびジルチアゼム（30～540mg）。さらに、ヒドロクロロチアジド（5～100mg）＋アミロリド（5～20mg）＋本発明のアンジオテンシン-II拮抗薬（1～500mg）、またはヒドロクロロチアジド（5～100mg）＋チモロールマレエート（5～60mg）＋本発明のアンジオテンシン-II拮抗薬（1～500mg）、またはヒドロクロロチアジド（5～200mg）＋ニフェジピン（5～60mg）＋本発明のアンジオテンシン-II拮抗薬（1～500mg）の三重の薬剤併用は、高血圧患者の血圧を抑制するのに有効な組み合わせである。普通、これらの投与量範囲は分割された1日の投与を可能にするのに必要な単位を基にして調節することができる。そして上述したように、これらの投与量は、疾患の性質および程度、患者の体重、具体的な食事および他の因子によって変化される。

活性成分は、カプセル、錠剤および粉末のような固体の投与形態でまたはエリキサー、シロップおよび懸濁液のような液状の投与形態で経口的に投与することができる。それは、また、滅菌された液状の投与形態で非経口的に投与することもできる。

ゼラチンカプセルは、活性成分および粉末状の担体、例えばラクトース、殿粉、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含有する。同様な希釈剤を圧縮錠剤を製造するために使用することができる。錠剤およびカプセルは、一定の時間にわたって薬剤を連続的に放出させるために、持続された放出性の製品として製造することができる。圧縮錠剤は、不快な味を遮蔽しそして錠剤を湿気から保護するフィルム被覆のために、糖被覆することができる。または胃腸管内における選択的崩壊のためにエンテリック被覆することができる。

経口的投与用の液状投与形態は、患者の許容を増大させるために、着色剤および風味剤を含有することができる。

一般に、水、適当な油、生理学的食塩水、水性デキストロース（グルコース）および関連した糖溶液およびグリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールが、非経口的溶液に対する適当な担体である。非経口的投与用の溶液は、好ましくは活性成分の水溶性塩、適当な安定剤および必要に応じて緩衝物質を含有する。単独または組み合わせた酸性亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸のような抗酸化剤は、適当な安定剤である。また、クエン酸およびその塩およびナトリウムEDTAも使用される。さらに、非経口的溶液は防腐剤、例えばベンザルコニウムクロライド、メチル-またはプロピルパラベンおよびクロロ

ブタノールを含有することができる。

適当な医薬担体は、この分野における標準参考テキストである Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol. に記載されている。

本発明の化合物を投与するために有用な医薬投与形態を以下に示す。

カプセル

標準 2 片硬質ゼラチンカプセルに、それぞれ粉末状の活性成分 100mg、ラクトース 150mg、セルロース 50mg およびステアリン酸マグネシウム 6 mg を充填することによって、多数の単位カプセルを製造する。

軟質ゼラチンカプセル

大豆油、綿実油またはオリーブ油のような消化性油中の活性成分の混合物を製造しそして容量形ポンプによりゼラチンに注入して、活性成分 100mg を含有する軟質ゼラチンカプセルを形成する。これらのカプセルを洗浄しそして乾燥する。

錠 剤

投与単位が、活性成分 100mg、コロイド二酸化珪素 0.2mg、ステアリン酸マグネシウム 5 mg、微小結晶性セルロース 275mg、殿粉 11mg およびラクトース 98.8mg であるように、普通の操作によって多数の錠剤を製造する。適当な被膜を適用して美味性または遅延吸収を増加させる。

注射液

10 容量 % のプロピレングリコール中の活性成分 1.5 重量を撹拌することによっ

て、注射による投与に適した非経口的組成物を製造す

る。溶液は、注射用の水によって所定の容量にしそして滅菌する。

懸濁液

それぞれ 5 ml が、微細な活性成分 100mg、ナトリウムカルボキシメチルセルロース 100mg、安息香酸ナトリウム 5 mg、ソルビトール溶液 U. S. P. 1.0g およびベンリン 0.025ml を含有するようにして、経口投与用の水性懸濁液を製造する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 C07D233/90 C07D403/10 A61K31/415		International Application No. PCT/US 93/07103
A. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC: IPC 5 C07D233/90 C07D403/10 A61K31/415		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category -	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A. 0 324 377 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 19 July 1989 cited in the application see claims 1, 10; examples 126, 140h, 140i, 314a, 347	1, 8
X	WO, A. 92 00977 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23 January 1992 cited in the application see page 10, line 4 - line 12	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of text C.		
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" document referred to in oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 3 November 1993		Date of mailing of the international search report 25. 11. 93
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2000 PH The Hague Tel. (+31-70) 340-3040, Telex 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer VOYIAZOGLOU, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Enter full Application No	
EP-A-0324377		19-07-89	AU-A-2777189	13-07-89	PCT/US 93/07103	
			JP-T-3501020	07-03-91		
			WO-A-8906233	13-07-89		
			US-A-5138069	11-08-92		
			US-A-5128355	07-07-92		
			US-A-5153197	06-10-92		
			US-A-5155118	13-10-92		
			US-A-5210079	11-05-93		
WO-A-9200977		23-01-92	US-A-5137902	11-08-92		
			AU-B-639400	22-07-93		
			AU-A-8311691	04-02-92		
			EP-A-0539509	05-05-93		

フロントページの続き

(72)発明者 プルーイト, ジェイムズ・ラッセル
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19350.
 ランデンバーグ. スカイクレストドライト
 38エー